

ОЦЕНКА НЕЙРОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ МЕТАЛЛОСОДЕРЖАЩИХ БИСЦИТРАТОГЕРМАНАТОВ (СТАННАТОВ)

Матюшкина М.В.

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

Несмотря на значительные достижения нейрофармакологии последних лет, существенного прогресса в лечении ряда хронических заболеваний ЦНС (эпилепсия, болезнь Альцгеймера и др.) не удалось достичь. Это связано с рядом причин (нежелательные эффекты препаратов, их малая эффективность или фармакорезистентность и др.). Поэтому сегодня ведется интенсивный поиск новых биологически активных веществ (БАВ) с нейротропными свойствами для создания на их основе более эффективных и безопасных лекарственных средств. Одним из перспективных подходов в этом направлении является целенаправленный синтез комплексных соединений биометаллов с природными метаболитами. Сотрудниками Одесского национального университета им. И. И. Мечникова синтезирован ряд новых координационных соединений – биометаллосодержащих (магний, кобальт, олово) бисцитратогерманатов (станнатов). Поэтому **целью** нашего исследования явилось изучение возможного нейротропного действия данных БАВ.

Материалы и методы. Опыты проводились на половозрелых крысах-самцах Вистар в тесте «открытое поле». Интактным животным внутрибрюшинно за 30 мин до начала наблюдения вводили исследуемые соединения: гермацит (ГМ: германий, магний и лимонная кислота), станмацит (СМ: олово, магний и лимонная кислота), геркоцит (ГК: германий, кобальт и лимонная кислота) и станкоцит (СК: олово, кобальт и лимонная кислота) в дозах 1/135, 1/80, 1/40, 1/20 и 1/10 LD₅₀. Кроме того, изучали влияние БАВ при совместном введении со стандартными возбуждающими (амфетамин 1,0 мг/кг) и депримирующими (диазепам 5,0 мг/кг) препаратами.

Результаты и обсуждение. Гермацит в дозах 1/135 и 1/80 LD₅₀ (23 и 38 мг/кг) не изменял выраженность горизонтальной моторной активности, а в дозе 76 мг/кг (1/40 LD₅₀) достоверно снижал ($p < 0,05$). При этом максимальная редукция показателей данной активности (в 1,5 раза, $p < 0,05$) отмечалась через 6 ч с начала опыта. Аналогичные эффекты (76 мг/кг) наблюдались при исследовании вертикальной двигательной активности. Введение ГМ в дозе 38 мг/кг существенно (на 23,5%, $p < 0,05$) снижало амфетаминовое возбуждение, начиная с 60-й мин опыта, и до 6 ч наблюдения. В этой же дозе ГМ усиливал депримирующее действие диазепама – на 60-й мин опыта двигательная активность животных снижалась на 33,4% по сравнению с показателями в группе крыс с введением только диазепама ($p < 0,05$). Эффект отмечался в течение 2 ч опыта.

Станмацит в дозе 1/80 LD₅₀ (29 мг/кг) достоверно в 1,5 раза уменьшал горизонтальную и вертикальную двигательную активность (на 46,0 и 67,2%, $p < 0,05$). В условиях совместного применения СМ (29 мг/кг) и психостимулятора регистрировалось снижение (на 19,7%, $p < 0,05$) амфетамин-вызванной моторной активности в течение 6 ч наблюдения. На 60-й мин опыта СМ (29 мг/кг), введенный с диазепамом, уменьшал число пересеченных квадратов на 25,1% по сравнению с показателем у крыс, которым вводили только диазепам ($p < 0,05$). Эффект отмечался в течение 3 ч наблюдения.

Геркоцит (1/80 LD₅₀ – 2,25 мг/кг) на 23,4% уменьшал количество пересеченных квадратов ($p < 0,05$). ГК-индуцированная гипокинезия длилась в течение 6 ч и сопровождалась снижением количества вертикальных стоек на 27,3% и заглядываний в дырки на 32,2% ($p < 0,05$). Геркоцит уменьшал выраженность амфетамин-спровоцированного моторного возбуждения крыс. Применение ГК (2,25 мг/кг) с амфетамином способствовало уменьшению числа пересеченных квадратов на 21,2% ($p < 0,05$) с 60-й мин опыта и до 6 ч. В этой же дозе ГК способствовал снижению диазепам-вызванной гипокинезии. На 60-й мин опыта крысы пересекали на 23,7% меньше квадратов, чем животные с введением диазепама ($p < 0,05$). Эффект отмечался в течение 3 ч наблюдения.

Умеренно выраженное и продолжительное – в течение всего времени опыта – снижение показателей горизонтальной двигательной активности отмечалось после

введения СК в дозе 5,25 мг/кг ($1/40 LD_{50}$): число пересеченных квадратов было на 26,2% меньше, чем в контроле ($p < 0,05$). Показатели вертикальной моторной активности существенно различались с контрольными данными при введении СК в дозе 2,6 мг/кг – на 37,3% ($p < 0,01$). Совместное введение СК (2,6 мг/кг) и амфетамина способствовало уменьшению числа пересеченных квадратов на 24,2% ($p < 0,05$) в течение 6 ч. На 60-й мин опыта СК (29 мг/кг), который вводили вместе с диазепамом, достоверно уменьшал число пересеченных квадратов на 19,3% по сравнению с показателем у крыс, которым вводили только диазепам. Данный эффект регистрировали в течение 2 ч опыта.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии нейротропного угнетающего действия у всех четырех соединений и перспективности их дальнейшего изучения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА НЕОБХОДИМОСТИ СОЗДАНИЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЙ ФОРМЫ COQ10 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ОСТРЫХ ИШЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Медведев О.С., Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Иванов А.В.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

Цель исследования – изучение кардиопротективных эффектов природного антиоксиданта CoQ10 наряду с детальным изучением фармакокинетики его различных лекарственных форм.

Материалы и методы. Исследования выполнены на крысах-самцах линии Вистар весом 250-300 грамм. Необратимую ишемию миокарда создавали окклюзией передней нисходящей ветви левой коронарной артерии. Развитие ишемии верифицировали визуально и с помощью ЭКГ (“MacLab”, “ADInstruments”, Австралия). Через 10 мин после окклюзии животным группы «ИМ+CoQ₁₀» ($n=8$) в/в вводили раствор солибутилизованного CoQ₁₀ («Кудесан раствор», 30 мг/мл/кг, ЗАО Аквион, Россия); крысам группы «ИМ» ($n=7$) и ложнооперированным животным ($n=7$) в/в вводили физиологический раствор (1 мл/кг).

Количественное определение CoQ₁₀ проводили методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в изократическом режиме с использованием жидкостного хроматографа «Стайер» (Аквилон, Россия), колонки Phenomenex Luna C18 (150x4,6 мм, 5 μ m), электрохимического детектора “Colouchem II” с ячейкой ESA 5010. Экстракцию CoQ₁₀ из плазмы крови выполняли по методике Lass A. с некоторой модификацией. Регистрацию и обработку хроматограмм осуществляли с помощью программного обеспечения “Environmental Sciences Associate Inc.” (США).

Результаты и обсуждение. На данный момент не существует лекарственных форм CoQ₁₀, пригодных для внутривенного введения в условиях клиники, так как их создание ограничено гидрофобностью молекулы коэнзима.

В нашей лаборатории исследована возможность быстрого пополнения миокардиальных уровней CoQ₁₀ после однократного внутривенного введения раствора солибутилизованного CoQ₁₀ (Кудесан раствор, Аквион, Россия) с целью защиты сердечной мышцы от ишемического повреждения. Уже через 30 мин после однократного внутривенного введения препарата CoQ₁₀ наблюдается пополнение антиоксидантного резерва миокарда: происходит увеличение содержания в миокарде CoQ₁₀ на 18,5%, через 48 часов – на 96,6%. Это может быть использовано в целях ограничения ишемического и реперфузионного повреждения сердечной мышцы. Для данной формы CoQ₁₀ впервые была показана возможность его быстрой доставки в миокард после однократной внутривенной инъекции, что обосновало дальнейшее исследование его защитного действия в urgentных ситуациях при острой и хронической ишемии миокарда. На модели ишемии (30 мин) и реперфузии (120 мин) однократное внутривенное введение раствора солибутилизованного CoQ₁₀ за 30 мин до ишемии привело к быстрому повышению его уровней в миокарде, что сопро-